



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

MÁRCIA SOFIA CORREIA GUERREIRO

***Tratamento do Linfoma de Células do Manto com Células T com
Recetores de Antígeno Quimérico (CAR-T)***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. LUÍS CARLOS RITO

PROF. DOUTORA ANA BELA SARMENTO ANTUNES CRUZ RIBEIRO

FEVEREIRO/2024

Artigo de Revisão Narrativa

Título: Tratamento do Linfoma de Células do Manto com Células T com Recetores de Antígeno Quimérico (CAR-T)

Autor: Márcia Sofia Correia Guerreiro¹

Orientador: Doutor Luís Carlos Rito²

Coorientadora: Professora Doutora Ana Bela Sarmento Antunes Cruz Ribeiro^{1,2}

Afiliação:

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo das Ciências da Saúde. Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra; endereço de correio eletrónico do autor: marcia090@hotmail.com

²Serviço de Hematologia Clínica da Unidade de Saúde Local de Coimbra (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra); Morada: Rua Doutor Afonso Romão, 3000-602, Coimbra.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS	7
RESUMO	8
ABSTRACT	10
INTRODUÇÃO	12
MATERIAIS E MÉTODOS	14
DISCUSSÃO	16
1. LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO	16
1.1 CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO	16
1.2 ETIOPATOGENIA	16
1.3 CLASSIFICAÇÃO	16
1.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA	17
1.5 DIAGNÓSTICO	17
1.6 FATORES PROGNÓSTICOS	17
1.7 ABORDAGEM TERAPÊUTICA	18
2. TRATAMENTO COM CÉLULAS CAR-T	19
2.1 ESTRUTURA, FUNÇÃO E PRODUÇÃO DAS CÉLULAS CAR-T	19
2.2 PRODUTOS DE CÉLULAS CAR-T	22
2.3 EFICÁCIA CLÍNICA DO TRATAMENTO CAR-T NO LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO	24
2.4 LIMITAÇÕES	28
2.5 PERSPETIVAS PARA O FUTURO	34
CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

ABREVIATURAS

Allo-HCT: Transplante alogénico de células hematopoiéticas

Auto-HCT: Transplante autólogo de células hematopoiéticas

Axi-cel: Axicabtagene ciloleucel

BCMA: Antígeno de maturação de células B

Brexu-cel: Brexucabtagene autoleucel

Breyanzi: Nome comercial de Lisocabtagene maraleucel

CAR: Recetor de antígeno quimérico

CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisolona

EMA: Agência Europeia do Medicamento

EN: Eventos neurológicos

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

iBTK: Inhibitor of Bruton's tyrosine kinase

ICANS: síndrome neurotóxica associada a células imunoefetoras

IGVH: Hipermutação somática da cadeia pesada das imunoglobulinas

IL: Interleucina

IL-1: Interleucina-1

IL-12: Interleucina-12

IL-6: Interleucina-6

LCM: Linfoma de células do manto

LDGCB: Linfoma não Hodgkin B Difuso de Células Grandes

LDH: Lactato desidrogenase

LF: Linfoma Folicular

Liso-cel: Lisocabtagene maraleucel

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

LNH: Linfoma não Hodgkin

MeSH: Medical Subject Headings

MIPi: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

QALY: Quality-adjusted life-years (número de anos com qualidade de vida)

R/R: Refratário/Recidivado

RC: Remissão completa

scFv: single-chain variable Fragment

SG: Sobrevivência global

SLC: Síndrome de libertação de citocinas

SLP: Sobrevivência livre de progressão

SOX11: Sry-related high-mobility-group box

TCR: Recetor da célula T

Tecartus: Nome comercial de Brexucabtagene autoleucel

TRG: Taxa de Resposta global

WHO: *World Health Organization*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração do método de pesquisa e seleção dos artigos.	15
Figura 2. Evolução do recetor de antigénio quimérico.....	20
Figura 3. Procedimento do tratamento com células CAR-T.....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características das duas principais células CAR-T anti-CD19 para o LCM..	24
Tabela 2. Estudos que avaliaram o tratamento com células CAR-T no LCM R/R	28
Tabela 3. Estudos análise custo-eficácia do Brexucabtagene autoleucl no tratamento do LCM R/R.....	33
Tabela 4. Estudos pré-clínicos com antígenos CAR-T alternativos para o LCM.....	36

RESUMO

Introdução: O Linfoma de Células do Manto (LCM), um subtipo raro de linfoma não Hodgkin de células maduras, é caracterizado pela expressão elevada da ciclina D1, provocando uma proliferação descontrolada de linfócitos B. Apesar das abordagens terapêuticas convencionais, como a quimioterapia e o uso de inibidores de moléculas específicas, o prognóstico permanece muito reservado, especialmente em doentes de alto risco. A procura por soluções inovadoras levou ao desenvolvimento do tratamento com células CAR-T, recentemente destacada pelo sucesso do Brexucabtagene autoleucel no tratamento do LCM refratário/recidivado, marcando um avanço significativo na abordagem terapêutica desta doença hematológica.

Objetivos: Realizar uma revisão narrativa da literatura disponível sobre o tratamento com células CAR-T no LCM, focando a sua eficácia clínica e limitações e, também, aprofundar a compreensão das implicações clínicas. Além disso, pretende fornecer perspectivas para orientar futuras investigações e abordagens médicas nesta área em constante evolução.

Metodologia: Este estudo teve como fonte a base de dados eletrónica *PubMed*, utilizando termos naturais e termos MeSH no período de julho de 2023 a dezembro de 2023. A pesquisa foi restrita ao idioma inglês e limitada aos últimos 5 anos. Foram selecionados um total de 32 estudos.

Discussão e Conclusão: O tratamento com Brexucabtagene autoleucel no LCM R/R evidenciou elevadas taxas de resposta global e remissão completa, especialmente em populações de alto risco e após o insucesso do tratamento com iBTK. Com base nos resultados do estudo ZUMA-2, o Brexu-cel (Tecartus) recebeu aprovação da EMA para tratar doentes adultos com LCM refratário/recidivado. Desde então, a análise de três anos do ZUMA-2 reiterou as respostas duradouras e taxas de sobrevivência favoráveis. Estudos com evidência no mundo real ampliam a eficácia do Brexu-cel, mesmo em doentes não elegíveis para ensaios clínicos. O Lisocabtagene maraleucel, outro produto CAR-T anti-CD19, também demonstrou resultados promissores no ensaio clínico TRANSCEND NHL001, incluindo doentes com LCM de alto risco. Apesar dos benefícios, o tratamento com células CAR-T apresenta efeitos adversos graves, como a síndrome de libertação de citocinas (SLC) e a síndrome neurotóxica associada a células imunoefetoras, que são potencialmente fatais. O Liso-cel destaca-se pela baixa incidência de SLC e eventos adversos, apresentando-se como uma alternativa com um perfil de segurança mais favorável. Desafios logísticos e financeiros, como tratamento em centros especializados e custos elevados, são outros obstáculos significativos deste

tratamento, no entanto, estudos de custo-eficácia indicam benefícios substanciais na sobrevivência e qualidade de vida para doentes com LCM R/R submetidos ao tratamento com Brexu-cel. Perspetivas futuras que visam superar as limitações e aprimorar o tratamento com células CAR-T no LCM incluem estratégias co-direcionadas a outros alvos moleculares, como o TIGIT e/ou ROR1, para mitigar a recidiva e/ou ultrapassar as resistências após o tratamento com Brexu-cel. Além disso, combinações terapêuticas com o Ibrutinib ou o Venetoclax e, também, o desenvolvimento de células bi-específicas, células CAR-T direcionadas a antígenos alternativos e células CAR-T *tandem* estão em investigação.

PALAVRAS-CHAVES

LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO; IMUNOTERAPIA; CÉLULAS CAR-T; ZUMA-2; BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL; DOENÇA REFRATÁRIA E RECIDIVADA

ABSTRACT

Introduction: Mantle Cell Lymphoma (MCL), a rare subtype of mature non-Hodgkin lymphoma, is characterized by high expression of cyclin D1, leading to uncontrolled proliferation of B lymphocytes. Despite conventional therapeutic approaches such as chemotherapy and the use of specific molecule inhibitors, the prognosis remains very reserved, especially in high-risk patients. The quest for innovative solutions has led to the development of CAR-T cell therapy, recently highlighted by the success of Brexucabtagene autoleucel in the treatment of refractory/relapsed MCL, marking a significant advancement in the therapeutic approach to this hematologic disease.

Objectives: To conduct a narrative review of the available literature on CAR-T cell therapy in MCL, focusing on its clinical efficacy and limitations, and also to deepen understanding of the clinical implications. Additionally, it aims to provide perspectives to guide future research and medical approaches in this constantly evolving area.

Methodology: This study sourced data from the PubMed electronic database, using natural language and MeSH terms from July 2023 to December 2023. The search was restricted to the English language and limited to the last 5 years. A total of 32 studies were selected.

Discussion and Conclusion: Treatment with Brexucabtagene autoleucel in R/R MCL has demonstrated high rates of overall response and complete remission, especially in high-risk populations and after failure of iBTK treatment. Based on the results of the ZUMA-2 study, Brexu-cel (Tecartus) received approval from the EMA to treat adult patients with refractory/relapsed MCL. Since then, the three-year analysis of ZUMA-2 has reiterated durable responses and favorable survival rates. Real-world evidence studies have further extended the efficacy of Brexu-cel, even in patients ineligible for clinical trials. Lisocabtagene maraleucel, another anti-CD19 CAR-T product, has also shown promising results in the TRANSCEND NHL001 clinical trial, including patients with high-risk MCL. Despite the benefits, CAR-T cell therapy presents serious adverse effects such as cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity syndrome associated with immune effector cells, which are potentially fatal. Liso-cel stands out for its low incidence of CRS and adverse events, presenting itself as an alternative with a more favorable safety profile. Logistic and financial challenges, such as treatment in specialized centers and high costs, are other significant obstacles to this treatment; however, cost-effectiveness studies indicate substantial benefits in survival and quality of life for R/R MCL patients undergoing treatment with Brexu-cel. Future perspectives aiming to overcome limitations and enhance CAR-T cell therapy in MCL include

strategies co-targeting other molecular targets, such as TIGIT and/or ROR1, to mitigate relapse and/or overcome resistance after Brexu-cel treatment. Additionally, therapeutic combinations with Ibrutinib or Venetoclax, as well as the development of bi-specific cells, CAR-T cells targeting alternative antigens, and tandem CAR-T cells, are under investigation.

KEYWORDS

MANTLE CELL LYMPHOMA; IMMUNOTHERAPY; CAR-T CELLS; ZUMA-2; BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL; REFRACTORY AND RELAPSED DISEASE

INTRODUÇÃO

O Linfoma de Células do Manto (LCM) é um subtipo raro de linfoma não Hodgkin derivado de linfócitos B, frequentemente associado a um curso agressivo e com prognóstico muito reservado. O LCM é caracterizado pela presença da translocação t(11;14)(q13;q32), evento genético que induz um aumento significativo na expressão da proteína ciclina D1. Esta elevação na expressão da ciclina D1, por conseguinte, desencadeia um fenómeno de proliferação desregulada dos linfócitos B (1). O tratamento convencional do LCM compreende modalidades terapêuticas que incluem quimioterapia, transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas e a utilização de inibidores direcionados a moléculas específicas, tais como os inibidores da tirosina cinase de Bruton (iBTK), inibidores da proteína BCL-2 e agentes imunomoduladores, assim como a sua associação (2). No entanto, o prognóstico a longo prazo permanece limitado e os doentes com doença refratária ou recidivada frequentemente apresentam um prognóstico desfavorável (3, 4). Além disso, a população de doentes de alto risco, incluindo aqueles com alterações no gene *TP53* e/ou alto índice de ki67, representam um desafio terapêutico significativo, incentivando a pesquisa de novas abordagens terapêuticas farmacológicas inovadoras (5).

O tratamento com células CAR-T é uma imunoterapia celular específica que usa as células T geneticamente modificadas (*ex vivo*) para expressarem um recetor de antígeno quimérico (CAR), que reconhece as células cancerígenas. Estas células CAR-T reprogramadas, quando reinseridas no mesmo doente, estimulam uma resposta imune mediada por linfócitos T contra as células malignas que expressam este antígeno específico, levando à sua destruição. Os ensaios clínicos com produtos CAR-T têm revelado resultados promissores, determinando várias aprovações para o tratamento de neoplasias hematológicas refratárias ou recidivadas, incluindo a Leucemia linfoblástica aguda (6), o Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (7), o Linfoma não Hodgkin folicular transformado (8) e o mieloma múltiplo (9), para além do LCM. Em dezembro de 2020, foi alcançado um marco histórico com a aprovação, pela EMA, do Brexucabtagene autoleucel, o primeiro produto de células CAR-T, para o tratamento de doentes com LCM R/R. Esta aprovação foi baseada nos resultados do estudo ZUMA-2, um ensaio clínico de fase II que avaliou a eficácia e segurança do Brexu-cel em doentes adultos com LCM refratário/recidivado, comprovando a sua eficácia mesmo diante de características genéticas de alto risco (10).

O tratamento com células CAR-T para o linfoma de células do manto representa uma inovação promissora na luta contra esta doença. Dada a grande abundância de

informação publicada nos últimos anos sobre o tema, a emergência de novos produtos de células CAR-T para o LCM e a sua aprovação recente, percebemos a relevância e a necessidade de elaborar um artigo de revisão abrangente e atualizado com o intuito de analisar criticamente a vasta literatura disponível. Este estudo contribuirá não só para a compreensão das implicações clínicas destas terapias com células CAR-T no linfoma de células do manto, como também proporcionará conhecimentos valiosos para orientar futuras investigações e abordagens médicas neste campo em constante progresso.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho teve por base a pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados online PubMed, durante o período de julho de 2023 a dezembro de 2023. A estratégia de busca na PubMed envolveu a utilização dos termos *Medical Subject Headings* (MeSH) "Lymphoma, Mantle-Cell" e "Immunotherapy, Adoptive", juntamente com os termos naturais "CAR T-Cell therapy", "Chimeric Antigen Receptor T-Cell therapy", "CAR-T" e "CAR-T cell". A pesquisa foi restringida através da aplicação dos filtros "idioma" (inglês) e "ano de publicação" (últimos 5 anos).

Após a condução da pesquisa na PubMed, obteve-se um total de 187 artigos. Destes, 37 artigos foram escolhidos para leitura integral após uma seleção fundamentada na análise dos títulos e dos resumos correspondentes. Foram excluídos os artigos sem texto completo disponível, estudos de casos clínicos e estudos não relevantes para o tema. Subsequentemente, foram examinados os artigos citados nos artigos elegíveis, com o objetivo de identificar estudos de relevância para este trabalho, mesmo que publicados anteriormente ao intervalo de tempo referido. O fluxograma desta pesquisa encontra-se representado na figura 1.

Sendo o tema desta revisão o tratamento com células CAR-T para o linfoma de células do manto, é fundamental fazer uma revisão geral sobre este tipo de linfoma para melhor contextualização. Adicionalmente, é de suma importância oferecer uma visão panorâmica das diversas estratégias terapêuticas para o linfoma de células do manto refratário/recidivado, a fim de contextualizar o papel do tratamento CAR-T no cenário terapêutico. Para alcançar este objetivo, foram consultadas as *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da *European Society for Medical Oncology* (ESMO).

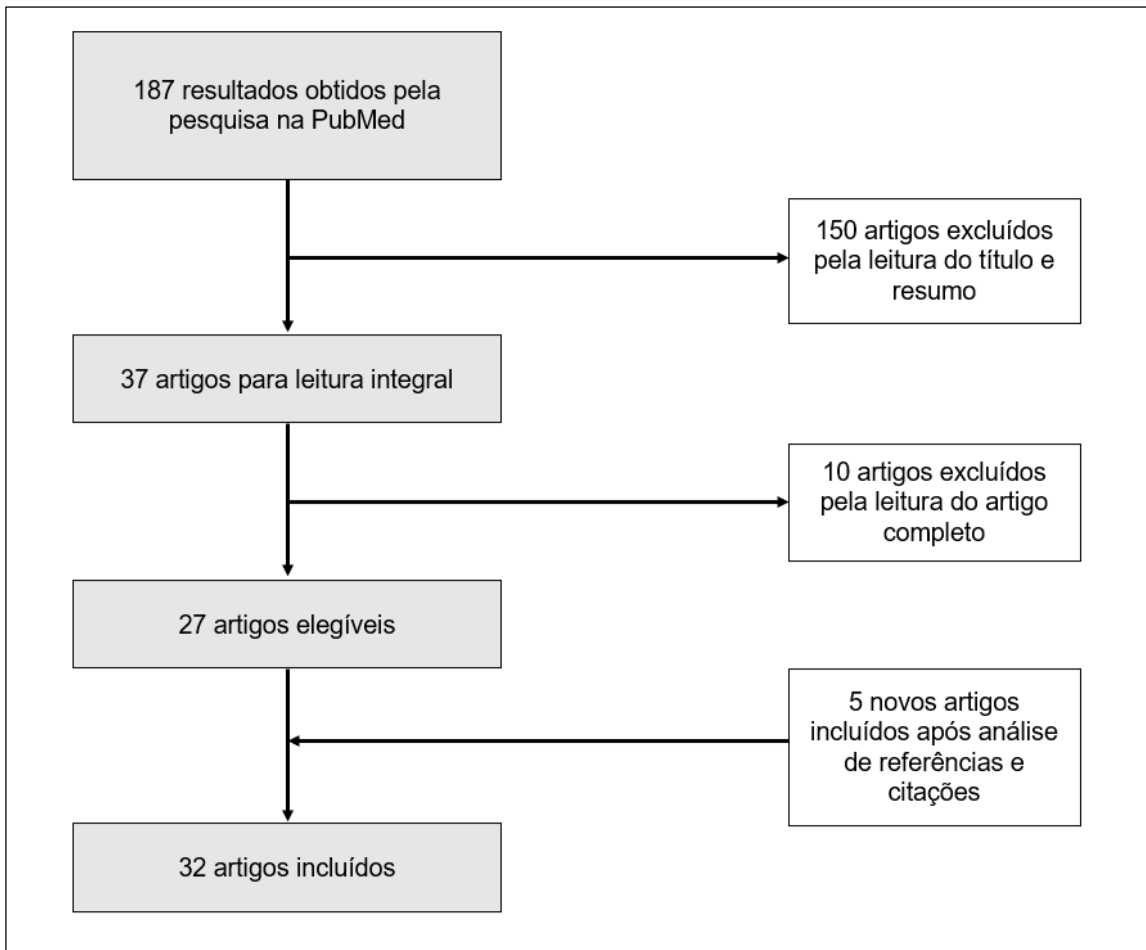


Figura 1. Ilustração do método de pesquisa e seleção dos artigos.

DISCUSSÃO

1. LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

1.1 CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO

Os LCM representam uma parcela significativa dos linfomas não Hodgkin nos países ocidentais, com uma percentagem que varia entre 3% a 10% de todos os casos. A sua incidência aumenta com a idade, sendo a média de apresentação inicial situada entre 68 a 71 anos de idade (1). A incidência anual da doença aumentou nas últimas décadas, atingindo cerca 1-2 casos por 100.000 habitantes. O LCM é mais comum em homens do que em mulheres com uma proporção de 3 para 1 (11).

1.2 ETIOPATOGENIA

Os LCM são caracterizados pela translocação cromossómica patognomónica t(11;14)(q13;q32), que resulta na fusão do gene que codifica as cadeias pesadas das imunoglobulinas (IGHV), localizado no braço longo do cromossoma 14, com o gene que codifica a proteína Bcl-1/ciclina D1, que se encontra localizado no braço longo do cromossoma 11. Esta alteração genética induz a sobreexpressão da ciclina D1, provocando a desregulação do ciclo celular e a progressão das células em fase G1 para a fase S, mediante a ativação de cinases dependentes de ciclina (CDK). Em casos raros de LCM negativos para a ciclina D1, pode-se observar uma sobreexpressão da ciclina D2 ou da ciclina D3. Independentemente da sobreexpressão da ciclina, o fator de transcrição *Sry-related high-mobility-group box* (SOX11) está presente em 90% dos casos. Outras alterações genéticas, como mutações nos genes *TP53*, *ATM* e *NOTCH1/NOTCH2*, também podem ser identificados em casos de LCM (5).

1.3 CLASSIFICAÇÃO

De acordo com a classificação da *World Health Organization* (WHO), o LCM está subdividido em dois subtipos com diferentes manifestações clínicas e vias moleculares (12). O subtipo nodal é o mais comum e tem origem nas células B-*naive*. Caracteriza-se por uma maior expressão do fator de transcrição SOX11, ausência ou a presença de mutações mínimas do gene IGHV, alta complexidade genómica e um comportamento clínico agressivo. Em contrapartida, o subtipo não-nodal é menos comum e tem origem nas células B que já passaram pelo centro germinativo ganglionar. Este subtipo é caracterizado por uma baixa expressão do fator de transcrição SOX11, hipermutação dos genes IGHV, baixa complexidade genómica e um comportamento clínico indolente. A nível histológico, para além do LCM “clássico”, é possível distinguir as variantes

pleomórfica e blastóide. A morfologia blastóide está associada a um curso clínico mais agressivo com pior prognóstico (5).

1.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Muitos doentes com LCM podem permanecer assintomáticos durante as fases iniciais da doença. Em grande parte, o diagnóstico ocorre em estádios avançados da doença (estádio III ou IV da classificação de *Ann Arbor*). No momento do diagnóstico, é comum a presença de linfadenopatias disseminadas, leucocitose por linfocitose e envolvimento da medula óssea, assim como esplenomegalia. O envolvimento do trato gastrointestinal, na forma de polipose linfomatosa, também é frequente. Com a progressão da doença, o LCM pode infiltrar outros órgãos, incluindo o trato respiratório, sistema nervoso central, mama e órbitas (1).

1.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do LCM deve ser efetuado através do estudo histológico do gânglio linfático, imunofenotipagem por citometria de fluxo, imuno-histoquímica e deteção da sobreexpressão da ciclina D1. A deteção da translocação t(11;14), seja por imuno-histoquímica ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), é um teste essencial para o seu diagnóstico sendo, às vezes, o exame diagnóstico definitivo. Nos casos raros em que a ciclina D1 é negativa, a deteção de SOX11 pode ajudar a estabelecer o diagnóstico (11).

Do ponto de vista imuno-histoquímico as células do LCM expressam fortemente imunoglobulinas de superfície, IgM ou IgD, bem como marcadores de células B como CD19, CD20, CD22, CD79a e CD79b. O LCM expressa, caracteristicamente, positividade para CD5, CD43 e Ciclina D1, enquanto exhibe negatividade para CD3, CD23, CD11c, CD10 e BCL6 (1).

1.6 FATORES PROGNÓSTICOS

O *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* (MIPI) é frequentemente utilizado como índice de prognóstico do LCM. Este índice considera quatro fatores de prognóstico (idade, estado de desempenho, lactado desidrogenase [LDH] e contagem de leucócitos) para distinguir os doentes com LCM avançado em três subgrupos prognósticos: o grupo de baixo risco com uma sobrevivência média geral de 60% em 5 anos, e os grupos de risco intermédio e alto com uma sobrevivência média de 51 e 29 meses, respetivamente (13). No entanto, os marcadores de prognóstico mais importantes, independentemente das características clínicas, são o índice de

proliferação celular (ki67%) e a expressão da TP53. Estes dois fatores (ki67%>30% e uma elevada expressão da TP53), juntamente com a morfologia blastóide, são características que definem a biologia de alto risco destes linfomas, associada a uma sobrevivência global reduzida e a respostas terapêuticas insatisfatórias (5).

1.7 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Na abordagem terapêutica inicial dos doentes com LCM, devem ser considerados diversos fatores, entre os quais se incluem a idade do doente, condição física, comorbilidades, apresentação de sintomas, MIPI do doente, índice ki67, elegibilidade do doente para transplante, tipo de LCM (nodal ou não-nodal) e mutações genéticas (5).

Conforme as *guidelines* da NCCN, o tratamento de primeira linha para doentes jovens com LCM envolve esquemas de imunoquimioterapia que incluem a Citarabina, seguido da consolidação com Transplante Autólogo de Células Estaminais Hematopoiéticas (Auto-HCT). Embora não exista um esquema *standard*, existem vários protocolos de tratamento. O regime R-hiperC-VAD combina Rituximab com Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorrubicina e Dexametasona alternados com doses elevadas de Citarabina e Metotrexato, em um total de 6 a 8 ciclos. Este esquema intensivo demonstrou taxas de resposta e sobrevivência global elevadas. No entanto, a sua utilização é limitada pelo seu perfil tóxico sendo, por isso, reservado a doentes mais jovens e sem comorbilidades. Outro protocolo amplamente adotado é o Nordic Regimen, que emprega Maxi-R-CHOP (doses elevadas de CHOP e Rituximab) alternado com Rituximab e Citarabina em alta dose. Além disso, o regime R-DHAP alternando com R-CHOP também é comum, segundo o esquema 3/3. Subsequentemente a estes protocolos, é comum proceder ao transplante autólogo de células estaminais e, nalguns casos, seguido de imunoterapia de manutenção com Rituximab. Para os doentes mais idosos, ou que não cumprem os requisitos para o transplante de células estaminais hematopoiéticas, está recomendado esquemas de imunoquimioterapia menos tóxicos, como RB (Rituximab e Bendamustina) ou R-CHOP, seguido de manutenção com Rituximab cada 2 meses durante 3 anos (5, 14).

Com a melhor compreensão da biologia molecular do LCM, foram desenvolvidos e aprovados diversos agentes direcionados a vias moleculares importantes dos linfócitos B tumorais para o tratamento de doentes com LCM refratário ou recidivado. Estes agentes, usados tanto em monoterapia quanto em combinação, compreendem várias classes, incluindo inibidores do proteasomas (Bortezomib), imunomoduladores

(Talidomida, Lenalidomida), inibidores da via mTOR (Temsirrolimus) e inibidores da Tirosina Cinase de Bruton (iBTK) (1). O Ibrutinib, Acalabrutinib e Zanubrutinib são três exemplos iBTK aprovados para o tratamento do LCM R/R. Opções adequadas para o tratamento do LCM R/R são Lenalidomida + Rituximab, Bortezomib ± Rituximab, e esquemas baseados em Bendamustina (Bendamustina + Rituximab ou R-BAC [Rituximab/Bendamustina/Citarabina]). O uso de regimes de combinação com base no Ibrutinib (Ibrutinib + Rituximab, Ibrutinib + Venetoclax, Ibrutinib + Lenalidomida + Rituximab) podem ser mais eficazes do que a monoterapia com Ibrutinib (14).

2. TRATAMENTO COM CÉLULAS CAR-T

2.1 ESTRUTURA, FUNÇÃO E PRODUÇÃO DAS CÉLULAS CAR-T

As células CAR-T representam um subtipo de linfócitos T que foi geneticamente modificado para expressar recetores antigénicos quiméricos (CAR) concebidos para terem afinidade por um alvo molecular específico. Estes CARs são imunorecetores de natureza sintética, cuja finalidade reside na capacidade de redirecionar os linfócitos citotóxicos contra antigénios expressos nas células tumorais, independentemente da necessidade de apresentação pelo antigénio leucocitário humano de classe 1 (HLA-1). Os CARs são compostos por três componentes principais: um domínio de reconhecimento de antigénio extracelular, um domínio transmembranar e um domínio intracelular de sinalização. A porção extracelular é tipicamente constituída por um fragmento de cadeia única variável (scFv), derivado das regiões pesadas e regiões leves variáveis de um anticorpo monoclonal reativo ao tumor. Após a ligação ao antigénio tumoral, este componente é responsável pela ativação dos linfócitos T. No que concerne ao domínio intracelular, que se liga ao extracelular por meio de um domínio transmembranar, ele desempenha um papel crucial na qualidade, intensidade e persistência da ação das células T, relativamente aos antigénios do tumor (15).

Nos últimos anos, tem-se verificado uma progressão notável nas gerações de células CAR-T (Fig. 2). Os CAR de primeira geração caracterizam-se pela presença de um único domínio intracelular de sinalização, que é derivado do componente CD3ζ do complexo do recetor das células T (TCR). No entanto, esta abordagem revelou-se ineficaz na manutenção da expansão das células CAR-T no organismo após a infusão. Por sua vez, os CAR de segunda geração incorporam um domínio intracelular co-estimulador, o que resulta numa melhoria significativa na proliferação das células T modificadas, na sua resposta aos antigénios tumorais e na sua capacidade de

persistência in vivo. Os domínios co-estimuladores mais frequentemente utilizados são o CD28 e o 4-1BB. A terceira geração adiciona ainda outro domínio co-estimulador em série ao anterior. Por fim, a quarta geração envolve a combinação de CAR de segunda geração com adição de mecanismos que potenciam a libertação de citocinas, como a interleucina-12 (IL-12), numa tentativa de simultaneamente ativar a imunidade inata (15, 16).

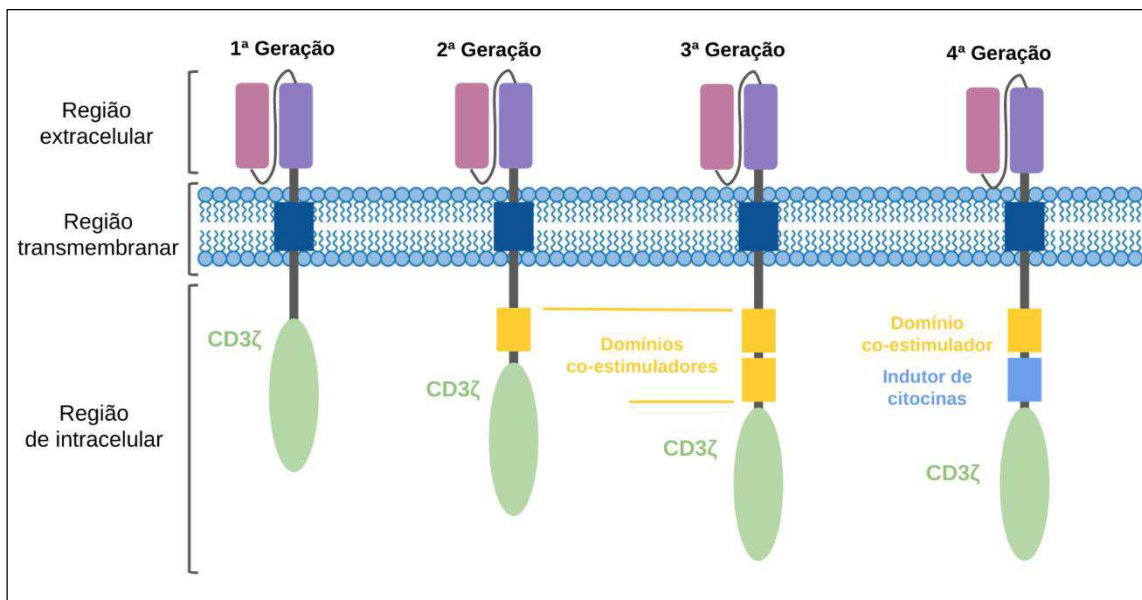


Figura 2. Evolução do recetor de antígeno quimérico (Figura do autor).

A produção de células CAR-T é um processo *ex vivo* complexo. Frequentemente, abrange uma série de fases distintas: leucaferese, eventual *bridging*, fabrico do medicamento, linfodepleção e infusão das células (Fig. 3). Este processo tem início com a leucaferese para a obtenção das células mononucleares do sangue periférico, seguida do isolamento da subpopulação de linfócitos T. Após a colheita, ocorre a ativação *ex vivo* das células T mediante a utilização de anticorpos. Subsequentemente, procede-se à modificação genética das células T, recorrendo a técnicas de transdução viral ou a sistemas não virais, assegurando assim a expressão do CAR. Entre os vetores virais mais amplamente utilizados na produção das células CAR-T, destacam-se os vetores lentivirais e retrovirais. Após a conclusão da fase de modificação genética, procede-se à expansão das células CAR-T, seguida da criopreservação e controlo de qualidade, antes de serem enviadas para o hospital/centro de tratamento especializado com células CAR-T. Antes da infusão das células CAR-T por via venosa, os doentes passam por um procedimento de linfodepleção, com o intuito de potenciar a expansão e a persistência das células T geneticamente modificadas e de intensificar a eficácia anti-tumoral. Este procedimento consiste, geralmente, na administração de quimioterapia com Fludarabina e Ciclofosfamida. Adicionalmente, após a leucaferese e antes da

linfodepleção, os doentes com elevada carga tumoral podem ser submetidos a um tratamento para controlo temporário da doença, conhecido como “tratamento ponte” (*bridging therapy*). Doentes submetidos ao tratamento com células CAR-T enfrentam a necessidade de aguardar o processo de fabrico do medicamento, o que é particularmente crítico, uma vez que os doentes geralmente elegíveis para este tratamento já se encontram em estádios avançados da doença (16).

Os produtos terapêuticos aprovados com base no tratamento CAR-T empregam células CAR-T direcionadas contra o CD19 (17). O CD19 possui uma expressão transversal nas células B neoplásicas e B progenitoras, mas não nas células progenitoras estaminais. A toxicidade associada a este tratamento está relacionada com a aplasia das células B e, por consequência, hipogamaglobulinemia. Apesar de potencialmente debilitantes, estas condições são geralmente toleráveis e tratáveis, particularmente com a administração endovenosa de imunoglobulina (16).

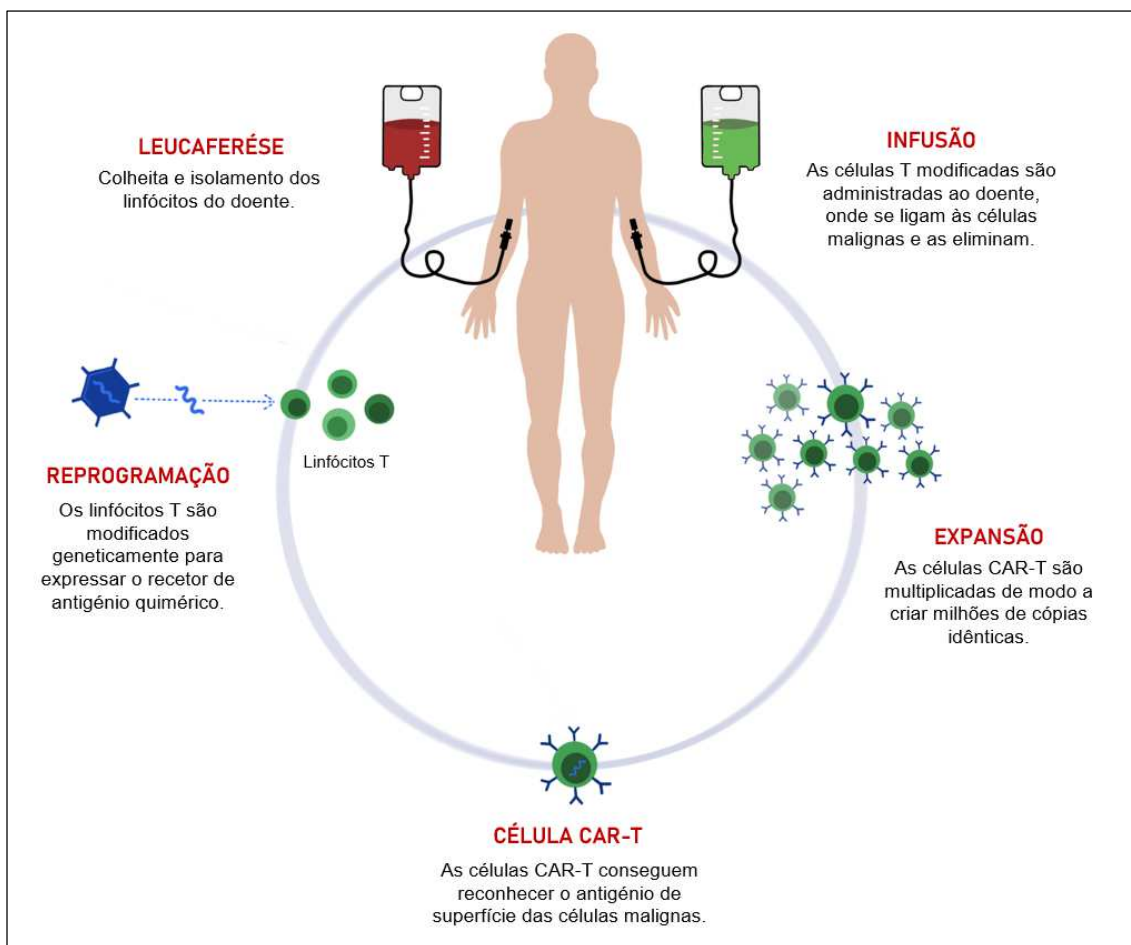


Figura 3. Procedimento do tratamento com células CAR-T. O método de produção e entrega das células CAR-T envolve o isolamento e colheita de linfócitos T do doente, modificação genética com um CAR relevante através de transdução viral ou não viral, expansão, controlo de qualidade e re-infusão das células modificadas (Figura do autor).

2.2 PRODUTOS DE CÉLULAS CAR-T

Nos últimos 6 anos, a EMA aprovou seis produtos de células CAR-T autólogas contra o CD19 ou o antígeno de maturação de células B (BCMA) para o tratamento de doenças malignas de linfócitos B em R/R, nomeadamente a Leucemia Linfoblástica Aguda, o Linfoma não Hodgkin B Difuso de Células Grandes, o Linfoma Folicular (transformado) e o Mieloma Múltiplo, respetivamente. Estão aprovados vários produtos de CAR-T direcionados ao CD19 para o tratamento destas doenças como são o Tisagenlecleucel (Kymriah), Axicabtagene ciloleucel (Yescarta), Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) e o Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi). Os produtos Idecabtagene vicleucel (Abecma) e Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) são imunoterapias de células T autólogas direcionadas ao BCMA para tratamento do mieloma múltiplo em R/R. A autorização para aprovação destes produtos foi baseada

em evidências iniciais de atividade anti-tumoral em estudos clínicos de fase I ou II, que mostraram altas taxas de resposta e possibilidade de controle da doença (17).

Em dezembro de 2020, o Brexucabtagene autoleuvel (Brexu-cel) foi o primeiro exemplo do tratamento com células CAR-T aprovado pela EMA para o tratamento do LCM R/R, após duas ou mais linhas terapêuticas sistêmicas, incluindo os iBTK. Esta aprovação teve como base os resultados do estudo ZUMA-2, um estudo aberto multicêntrico de fase II que avaliou o tratamento com células CAR-T anti-CD19 em doentes com LCM R/R. O Lisocabtagene maraleuvel (Liso-cel ou Breyanzi) é um produto CAR-T anti-CD19 diferente, indicado para o tratamento de doentes adultos com Linfoma não Hodgkin B Difuso de Células Grandes (LDGCB), Linfoma de Células B de Alto Grau (LCBAG), Linfoma Não Hodgkin B de Células Grandes Primário do Mediastino (LPMGCB) e Linfoma Folicular grau histológico 3B (LF3B) que recidivaram nos 12 meses após a conclusão da primeira linha de imunoterapia ou que são refratários à mesma. Atualmente, esta terapêutica não está aprovada no tratamento do LCM, no entanto, o Liso-cel demonstrou ter eficácia num pequeno número de doentes com LCM no ensaio clínico de fase I TRANSCEND NHL 001 (18). As características destes dois produtos de células CAR-T anti-CD19 que demonstraram eficácia no tratamento do LCM R/R estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características das duas principais células CAR-T anti-CD19 para o LCM;

Característica	Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)	Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)
Domínio co-estimulador	CD28	4-1BB
Vetor	Retrovírus	Lentivírus
Componente celular	Células T	Células T CD8+ e CD4+ no ratio 1:1
Tratamento Ponte*	38%	66%
Dose-alvo*	2×10^6 células CAR-T anti-CD19/kg	50×10^6 células CAR-T anti-CD19 ou 100×10^6 células CAR-T anti-CD19
Aprovação	Aprovado pela EMA e FDA para o LCM	Aprovado pela FDA e EMA para o LDGCB, LPMGCB e LF3B, mas não para o LCM

* De acordo com os dados dos estudos clínicos ZUMA-2 e TRANSCEND NHL 001 (10, 18).

Legenda: LCM, Linfoma de células do manto; LDGCB, Linfoma não Hodgkin B Difuso de Células Grandes; LCBAG, Linfoma Não Hodgkin de Células B de alto grau; LPMGCB, Linfoma não Hodgkin B Difuso de Células Grandes Primário do Mediastino; LF3B, Linfoma Folicular grau histológico 3B; EMA European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration;

2.3 EFICÁCIA CLÍNICA DO TRATAMENTO CAR-T NO LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

Diversos estudos têm-se dedicado à investigação da eficácia clínica do tratamento CAR-T em doentes com LCM refratário/recidivado, sendo que alguns desses estudos apresentam evidência clínica proveniente da observação em contexto do mundo real. O resumo dos resultados desses estudos incluídos neste trabalho está devidamente documentado na Tabela 2.

2.3.1 BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL

O Brexucabtagene autoleucel é um produto CAR-T de segunda geração composto por um scFv anti-CD19 ligado ao domínio co-estimulador CD28 e ao domínio sinalizador CD3-zeta. No estudo clínico ZUMA-2, investigadores de 20 locais diferentes nos EUA e na Europa recrutaram um total de 74 doentes com LCM R/R, que previamente não responderam a pelo menos um regime terapêutico de quimioterapia contendo antraciclina ou bendamustina, um anticorpo anti-CD20 e um iBTK (Ibrutinib ou

Acalabrutinib). Aproximadamente 88% destes doentes foram considerados refratários ao tratamento com iBTK. Antes da leucaferése, todos os doentes foram submetidos a um regime de linfodepleção com Fludarabina, na dose 30 mg/m² de área corporal e Ciclofosfamida 500 mg/m², também de área corporal. Dos 74 doentes submetidos à leucaferése, 68 receberam o tratamento com Brexu-cel em perfusão intravenosa única na dose-alvo de 2×10^6 células CAR-T anti-CD19/kg (dose máxima permitida: 2×10^8 células). O tempo médio desde a leucaferése até a administração do produto foi de 15 dias (intervalo de 11 a 28 dias), e o tempo médio até à infusão do produto foi de 27 dias (intervalo de 19 a 63 dias). O “tratamento ponte” com um iBTK e/ou corticosteróide foi administrado a doentes com doença extensa para controlo temporário durante o período de produção da CAR-T (10).

A maioria dos doentes tratados apresentava fatores de alto risco, incluindo LCM com morfologia blastóide (31%), Ki67 \geq 30% (82%) e mutações da TP53 (17%). Numa análise primária, composta pelos primeiros 60 doentes tratados com Tecartus, a TRG foi de 93% com uma taxa de remissão completa de 67%. Numa análise de intenção de tratar que incluiu os 74 doentes, a TRG foi de 85% e a taxa de RC foi de 59%. O tempo médio para a resposta inicial foi de um mês e o tempo médio para atingir a remissão completa foi de três meses. A duração da resposta foi longa, com uma mediana de seguimento de 12,3 meses, sendo a taxa de sobrevivência livre de progressão de 61% e a taxa de sobrevivência global de 83%. As respostas ao tratamento foram semelhantes entre os vários subgrupos. Doentes com um MIPI alto tiveram uma resposta semelhante àqueles com um MIPI baixo (94% vs. 92%). Além disso, a administração do “tratamento ponte” não afetou a resposta ao Brexu-cel (10).

No tratamento com o Brexu-cel também ocorreram eventos adversos graves. Todos os 68 doentes submetidos ao tratamento sofreram pelo menos um evento adverso de qualquer grau (10). A análise da toxicidade e estratégias de controlo associadas ao tratamento são abordadas na sessão intitulada de “Limitações” deste trabalho.

Posteriormente, foi publicada uma análise com um seguimento de três anos dos doentes do ZUMA-2, que demonstrou uma TRG de 91% nos 68 doentes tratados, com 68% dos doentes a atingirem remissão completa. A mediana de sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global foram de 28.2 e 46.6 meses, respetivamente. Este estudo apresenta o seguimento mais longo do tratamento com células CAR-T em doentes com LCM até ao momento e sugere que o Brexu-cel induziu repostas

duradouras a longo prazo com um controlo de segurança aceitável em doentes com LCM R/R (19).

Hess *et al.* (20) comparam a sobrevivência global dos doentes com LCM R/R que foram tratados com Brexu-cel em relação ao tratamento convencional, utilizando dados com evidência de vida real provenientes do estudo SCHOLAR-2, bem como os resultados obtidos no estudo ZUMA-2. O estudo retrospectivo SCHOLAR-2 destacou uma baixa sobrevivência global com os regimes de tratamento convencional entre doentes com LCM R/R que não obtiveram sucesso com um iBTK. Hess *et al.* (20) sugerem que o Brexucabtagene autoleucel pode fornecer uma melhor sobrevivência global em comparação com o tratamento convencional em doentes com LCM R/R que foram previamente tratados com iBTK. No entanto, é importante ressaltar que esta conclusão baseia-se numa comparação indireta de tratamentos de dois estudos e em dados não randomizados.

2.3.2 ESTUDOS COM EVIDÊNCIA NO MUNDO REAL SOBRE O USO DE BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL

Os estudos com evidência no mundo real são extremamente importantes, pois revelam informações relevantes sobre a viabilidade da utilização do tratamento CAR-T para uma variedade mais ampla de doentes e ajuda os centros que tratam doentes com CAR-T a selecionar doentes que poderiam ter sido excluídos dos ensaios clínicos. Nos Estados Unidos da América, o maior estudo foi conduzido pelo *US Lymphoma CAR T Consortium*, com a participação de 16 centros. Um total de 189 doentes foram submetidos à leucaferése, e 168 (88%) receberam a infusão de células CAR-T. É importante referir que 79% dos doentes submetidos à leucaferése não preenchiam os critérios de elegibilidade estabelecidos pelo estudo ZUMA-2. As estimativas da TRG e RC atingiram 90% e 82%, respetivamente, com uma taxa de sobrevivência livre de progressão de 59% em 12 meses. A mortalidade não relacionada com a recidiva foi de 9,1% ao fim de um ano, sendo as infeções a principal causa de morte (21).

Lacoboni *et al.* (22) conduziu um estudo que incluiu 39 doentes de 11 centros europeus diferentes. Dos trinta e nove doentes incluídos no estudo, trinta e três (85%) receberam a infusão de células CAR-T. A taxa de resposta global foi de 91% e 79% dos doentes alcançaram resposta completa, resultados semelhantes ao estudo ZUMA-2. A sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global em 12 meses foram de 51% e 61%, respetivamente, um pouco mais baixas em comparação com os resultados do estudo ZUMA-2.

Em resumo, todos os estudos confirmaram a alta eficácia do Brexucabtagene autoleucel em doentes com LCM R/R, incluindo aqueles com características de alto risco. A segurança e a taxa de resposta global foram consistentes com os dados publicados no estudo ZUMA-2.

2.3.3 LISOCABTAGENE MARALEUCEL

O Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel) é um diferente produto CAR-T anti-CD19 que utiliza o domínio de sinalização 4-1BB. Em contraste com o Brexu-cel, o processo de produção do Liso-cel faz a transdução e expansão das células T CD4+ e CD8+ autólogas separadamente e, posteriormente, estas são administradas ao doente numa relação fixa de 1:1, o que permite uma dosagem consistente de células CAR-T CD4+ e CD8+ para cada doente (18).

No estudo clínico TRANSCEND NHL 001, 88 doentes com LCM foram submetidos à leucaferése. A mediana do número de linhas de tratamento prévias foi de 3 (1–11), sendo que 30% recebeu ≥ 5 linhas de tratamento anteriores, 53% apresentavam doença refratária aos iBTK e 23% exibiram mutação da TP53. A taxa de resposta global e remissão completa foram de 83% e 72%, respetivamente. A mediana da duração da resposta foi de 15,7 meses, e a sobrevivência livre de progressão foi de 15,3 meses. Observou-se síndrome de libertação de citocinas em 61% dos doentes, eventos neurológicos em 31%, e citopenia prolongada em 40% (18).

Tabela 2. Estudos que avaliaram o tratamento com células CAR-T no LCM R/R;

Estudo clínico	Número de doentes	Sobrevivência	Resposta	Segurança
ZUMA-2 (10)	74	SLP= 61% SG= 83% (em 12 meses)	TRG= 85% RC= 59%	SLC Qualquer grau: 91% Grau ≥ 3: 15% EN Qualquer grau: 63% Grau ≥ 3: 31%
US Lymphoma CAR T Consortium (21)	189	SLP= 81% (em 3 meses) SG= 82% (em 6 meses)	TRG= 90% RC= 82%	SLC Qualquer grau: 91% Grau ≥ 3: 8% EN Qualquer grau: 61% Grau ≥ 3: 32%
Estudo multicêntrico Europeu (22)	39	SLP= 51% SG= 61% (em 12 meses)	TRG= 91% RC= 79%	SLC Qualquer grau: 91% Grau ≥ 3: 3% EN Qualquer grau: 64% Grau ≥ 3: 36%
TRANSCEND NHL 001 (18)	104	SLP= 52.8% SG= 61.8 % (em 12 meses)	TRG= 83.1% RC=72.3%	SLC Qualquer grau: 61% Grau ≥ 3: 1% EN Qualquer grau: 31% Grau ≥ 3: 9%

Legenda: TRG, Taxa de resposta global; RC, Remissão completa; SLP, Sobrevivência livre de progressão; SG, Sobrevivência global; EN, Eventos neurológicos; SLC, Síndrome de libertação de citocinas;

2.4 LIMITAÇÕES

O tratamento com células CAR-T, embora reconhecido pela sua eficácia antitumoral em neoplasias hematológicas de células B que recidivaram ou são resistentes ao tratamento, não está isenta de efeitos colaterais, como ocorre com outros medicamentos, associando-se a alguns efeitos adversos graves e à possibilidade de desenvolver resistência.

2.4.1 RESISTÊNCIA TERAPÊUTICA

O estudo ZUMA-2 apresentou resultados notáveis, especialmente quando se considera o estado crítico dos doentes e o fato de terem recidivado com múltiplas outras linhas terapêuticas. Contudo, a remissão a longo prazo não é alcançada por todos os doentes. Os doentes que sofrem recaída após o tratamento com Brexucabtagene autoleucl têm uma sobrevivência média de apenas 4,1 meses (23). Existem vários fatores e mecanismos envolvidos na resistência às células CAR-T, incluindo evasão de antigénios, ativação de vias de evasão imunológica, alterações no micro-ambiente tumoral, heterogeneidade tumoral, exaustão e disfunção das células CAR-T e mutações genéticas. As causas mais frequentemente relatadas de resistência ao tratamento com CAR-T anti-CD19 e subsequente recidiva dizem respeito a várias mutações nas células tumorais, entre as quais a perda do antigénio CD19 é a mais frequente (24). Na secção correspondente deste estudo, intitulada " Perspetivas Para o Futuro", são delineadas algumas estratégias com vista a superar a referida limitação.

Jiang *et al.* (25) realizaram um estudo com o objetivo de tentar compreender o mecanismo que está relacionado com a resistência, após o tratamento com Brexucabtagene autoleucl. Dentro dos fatores identificados, a expressão adquirida da molécula de checkpoint TIGIT nas células do LCM, e linfócitos, demonstrou ser um fator significativo. Por outro lado, num ensaio clínico de fase 1b, Jiang *et al.* (26) observaram um aumento significativo da expressão de ROR1 em casos de LCM que apresentaram recidiva após o tratamento com Brexu-cel. Assim sendo, o tratamento co- direcionado ao TIGIT e/ou ROR1 pode prevenir a recidiva após o tratamento com Brexu-cel e, deste modo, promover a sobrevivência livre de progressão a longo prazo.

2.4.2 TOXICIDADE

As duas principais reações adversas relacionadas com o tratamento CAR-T são a síndrome de libertação de citocinas (SLC) e a síndrome neurotóxica associada às células imunoefetoras (ICANS, sigla em inglês para *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) e ambas apresentam uma variedade de sintomas graves e potencialmente fatais (27).

A SLC é o tipo mais comum de toxicidade após o tratamento com CAR-T. A fisiopatologia subjacente envolve a ativação e proliferação intensa de células CAR-T após o contacto com o antigénio que leva ao aumento dos níveis de várias citocinas, como a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral (TNF) e o interferão gama (IFN- γ). Estas citocinas conduzem à ativação das células imunes inatas, como os macrófagos

e as células endoteliais e, conseqüente aumento da libertação de citocinas. O início dos sintomas geralmente ocorre durante a primeira semana após a infusão das células CAR-T, com uma duração típica de 7 a 8 dias. A apresentação clínica inclui vários sintomas que variam de leves, semelhantes a uma síndrome gripal, até manifestações graves potencialmente fatais. Os sintomas leves incluem febre, cansaço, cefaleias, artralgias e mialgias. Os casos mais graves são caracterizados por hipotensão, febre alta, podendo progredir para choque cardiogénico/séptico, coagulação intravascular disseminada e disfunção multiorgânica (27).

Assim como a SLC, a ICANS manifesta-se na maioria dos doentes após a infusão de células CAR-T. A ICANS é menos frequente e, normalmente, tem início após a SLC. O mecanismo fisiopatológico subjacente não é totalmente compreendido, no entanto, alguns estudos sugerem que a desregulação da barreira hemato-encefálica, as citocinas, as células mielóides e as células CAR-T podem desempenhar um papel importante. A apresentação clínica da ICANS pode manifestar-se com confusão, cefaleias, ansiedade, agitação, afasia, défices neurológicos focais ou encefalopatia, podendo chegar a edema cerebral com risco de vida, coma transitório ou convulsões (27).

A abordagem terapêutica da SLC e ICANS envolve a monitorização do doente, reconhecimento precoce dos sintomas, intervenção imediata com cuidados médicos de suporte que incluem, entre outros, a administração de corticosteróides e/ou um bloqueador do recetor de IL-6, como o Tocilizumab. Se, apesar do uso do Tocilizumab e corticosteróides, os doentes com SLC e ICANS continuarem a piorar, outras opções como o Siltuximab, que inibe a IL-6, ou Anakinra, que atua sobre o recetor da IL-1, podem ser consideradas (27). Recentemente, há evidências a sugerir que a administração precoce do Anakinra pode reduzir a ocorrência e gravidade da ICANS em doentes que recebem o tratamento com CAR-T anti-CD19 (28).

No estudo ZUMA-2, e após a infusão das células CAR-T, foi observado que 91% dos doentes com LCM R/R desenvolveram SLC com 15% dos casos classificados como grau ≥ 3 . Adicionalmente, a neurotoxicidade foi registada em 63% dos doentes, sendo 31% classificados como grau ≥ 3 . O tratamento destes eventos adversos incluiu a administração de Tocilizumab ou corticosteróides, embora em casos específicos tenha sido necessária a implementação de tratamento com vasopressores (10). Em estudos do mundo real com Brexu-cel, as incidências da SLC e neurotoxicidade foram semelhantes às observadas no estudo ZUMA-2 (tabela 2), sendo predominantemente tratadas com Tocilizumab e corticosteróides.

As células CAR-T são incapazes de distinguir se uma célula B é neoplásica ou saudável, o que pode conduzir a eventos adversos indesejados como a aplasia de células B e hipogamaglobulinemia. A aplasia de células B é uma toxicidade “*on target, off tumor*” causada pelas células CAR-T direcionadas ao CD19, podendo levar à hipogamaglobulinemia e ao aumento do risco de infecções devido à diminuição da resposta imune (27). Hipogamaglobulinemia ocorreu em 16% dos doentes do estudo ZUMA-2, com um doente a apresentar toxicidade grau 3 (10). A abordagem terapêutica envolve a administração de imunoglobulinas policlonais para compensar o défice de anticorpos, além do seguimento a longo prazo para avaliar os efeitos tardios assim como o uso de antibióticos profiláticos (27).

O evento adverso mais comum de grau ≥ 3 é a toxicidade hematológica, que se pode manifestar na forma de citopenias prolongadas. O estudo ZUMA-2 relatou uma prevalência de citopenias de grau ≥ 3 e infecções em cerca de 94% e 32% dos doentes, respetivamente (10). É relevante observar que as infecções fatais são a principal causa de mortalidade não relacionada com a recorrência da doença. Rejeski *et al.* (29) realizaram uma investigação observacional retrospectiva abrangendo 103 doentes com LCM submetidos ao tratamento com Brexu-cel. Verificou-se uma elevada incidência de toxicidade hematológica e complicações infecciosas graves. A utilização do score CAR-HEMATOTOX revelou-se eficaz na identificação dos doentes de alto risco para tais toxicidades clinicamente relevantes.

No contexto do tratamento com o Liso-cel, a SLC e a neurotoxicidade de grau ≥ 3 foram notavelmente baixas (1% e 9%, respetivamente), o que demonstra uma menor incidência de toxidade severa em doentes com LCM e sugere que o Liso-cel pode ser uma boa opção para uma população mais frágil (18).

2.4.3 OBSTÁCULOS LOGÍSTICOS

O tratamento com células CAR-T é realizado em ambiente hospitalar nos centros médicos de grande dimensão e especializados. Isso cria barreiras, sobretudo relacionadas com a proximidade geográfica dos doentes em relação ao local de tratamento constituindo um obstáculo significativo no encaminhamento de doentes que não residam nas proximidades destas instituições (30).

O desafio financeiro é um dos principais problemas inerentes à implementação do tratamento com células CAR-T. O procedimento complexo deste tratamento, juntamente com a necessidade de contar com uma equipa multidisciplinar e altamente qualificada para garantir os cuidados apropriados aos doentes submetidos ao

tratamento, contribuem para esta problemática financeira (30). Neste sentido, Heine *et al.* (31) avaliaram os custos e o impacto financeiro dos tratamentos com células CAR-T para doenças malignas hematológicas na União Europeia. Os preços variaram entre 307.200 e 350.000 euros, com custos adicionais de pré e pós-tratamento de cerca de 50.359 euros por doente. Estima-se que o gasto acumulado de 2019 a 2029 para estes tratamentos seja à volta de 28,5 a 32,8 biliões de euros, representando um desafio financeiro para os sistemas de saúde.

Simons *et al.* (32) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a relação custo-eficácia do Brexu-cel em comparação com o tratamento convencional para doentes com LCM R/R nos EUA. A sobrevivência mediana foi de 9.71 anos para Brexu-cel e 2,13 para o tratamento convencional. Relativamente ao tratamento com Brexu-cel, os anos de vida esperados foram de 8.99, o número de anos com qualidade de vida (QALYs) foram de 7.39 e os custos ao longo da vida foram de €628,224. No tratamento convencional os anos de vida esperados foram 4.47, o número de anos com qualidade de vida (QALYs) foram de 3.65 e os custos ao longo da vida foi de €519,962. Os resultados indicam que o Brexu-cel oferece benefícios significativos em termos de sobrevivência e qualidade de vida para doentes com LCM R/R. Estudos de análise custo-eficácia semelhantes realizados no Canadá (33), Inglaterra (34) e Itália (35) reforçaram a conclusão de que, apesar do custo elevado do tratamento com Brexucabtagene autoleucel, este oferece benefícios significativos em termos de sobrevivência e qualidade de vida (Tabela 3). Esta convergência de evidências em múltiplos países reforça a perspetiva do Brexucabtagene autoleucel como uma alternativa viável e promissora em comparação com os tratamentos convencionais para doentes com LCM R/R.

Tabela 3. Estudos análise custo-eficácia do Brexucabtagene autoleucl no tratamento do LCM R/R.

País	Comparador	BA versus Comparador Custo total (euros)	BA versus Comparador QALY	BA versus Comparador Anos de vida esperados
EUA (32)	Tratamento convencional	628,224	7.39	8.99
		versus 519,962	versus 3.65	versus 4.47
Canadá (33)	<i>Best supportive care</i>	470,322	8.34	11.21
		versus	versus	versus
		45,188	1.31	1.72
Inglaterra (34)	Tratamento convencional	444,719	5.99	8.27
		versus 91,928	versus 1.48	versus 1.98
Itália (35)	R-BAC	411,403	6.40	8.85
		versus 74,415	versus 1.20	versus 1.56

Legenda: Os valores do custo total em euros foram convertidos de acordo com a taxas de câmbio em 31/12/2023; EUA, Estados Unidos da América; R-BAC, Rituximab-Bendamustina-Citarabina; QALY, Quality-adjusted life year; BA, Brexucabtagene Autoleucl;

2.5 PERSPETIVAS PARA O FUTURO

2.5.1 COMBINAÇÕES TERAPÊUTICAS

No estudo ZUMA-2, a maioria dos doentes (88%) apresentava doença refratária ou recidivada após tratamento com iBTK e, a maioria (85%) havia recebido Ibrutinib, enquanto apenas 24% teve exposição prévia ao Acalabrutinib (10). Estes factos levantam questões sobre o potencial papel que o Ibrutinib ou o Acalabrutinib desempenharam na modificação da qualidade das células T ou da doença subjacente.

Ruella et al. (36) evidenciaram que a eficácia das células CAR-T anti-CD19 foi melhorada pela presença do Ibrutinib nas células do LCM *in vivo* e *in vitro*. Posteriormente, *Liu et al.* (37) investigaram a eficácia e os eventos adversos do tratamento com as células CAR-T anti-CD19 em 2º linha, após um tratamento inicial sem sucesso com células CAR-T anti-CD19 em 1º linha, e subsequente tratamento com Ibrutinib, em sete doentes com linfoma de células B refratários (três doentes com LCM e quatro doentes com LF). Perante a eficácia insatisfatória observada com o tratamento inicial com células CAR-T anti-CD19, os sete doentes receberam Ibrutinib como tratamento de resgate e, quando a doença progrediu novamente, foram submetidos a um segundo tratamento com células CAR-T anti-CD19, o mesmo utilizado em primeira linha. Desta vez, três doentes com LCM e três doentes com LF alcançaram resposta completa, enquanto um doente com LF alcançou resposta parcial. A segunda tentativa com células CAR-T anti-CD19 revelou picos mais elevados de células CAR-T e de cópias do gene CAR anti-CD19, no entanto, associou-se a graus mais elevados de SLC e toxicidade hematológica mais grave. Este estudo sugere que o tratamento prévio com Ibrutinib melhorou a atividade das células CAR-T anti-CD19.

Outra perspetiva promissora envolve a potencial combinação de inibidores de BCL-2 (Venetoclax) com o tratamento de células CAR-T. Esta combinação revelou resultados encorajadores em estudos pré-clínicos, embora ainda não tenha sido submetida a avaliações em ensaios clínicos para o LCM. Em ensaios *in vitro*, a pré-sensibilização das células malignas com Venetoclax antes da aplicação do tratamento com células CAR-T anti-CD19 resultou num aumento significativo do efeito antitumoral das células CAR-T, bem como numa melhoria da expansão precoce e da persistência prolongada destas células (38).

2.5.2 TRATAMENTO COM CÉLULAS CAR-T EM PRIMEIRA LINHA?

Atualmente, não existem estudos publicados que investigam o uso das células CAR-T como tratamento de primeira linha para o LCM. No entanto, no estudo ZUMA-12

(39), foi avaliado o uso do Axicabtagene ciloleucel como parte do tratamento de primeira linha em doentes com LDGCB. Os resultados mostraram que o Axi-cel foi altamente eficaz, apresentando uma taxa de resposta completa de 78% e uma taxa de resposta objetiva de 89%. A ocorrência de eventos adversos graves, como a síndrome da libertação de citocinas e eventos neurológicos, foi aceitável, sem eventos de grau 5 relacionados ao tratamento. Estes resultados indicam que o Axi-cel pode ser uma opção promissora para o tratamento de primeira linha do LDGCB de alto risco, com um perfil de segurança aceitável. Deste modo, seria relevante realizar estudos semelhantes para investigar o tratamento com células CAR-T como tratamento de primeira linha em doentes com LCM. Isto ajudaria a expandir as opções terapêuticas disponíveis para os doentes e explorar ainda mais o potencial das células CAR-T no tratamento do LCM.

2.5.3 NOVOS “DESIGNS” CAR-T

A evasão do antígeno específico CD19 é uma das principais causas de recidiva nas neoplasias hematológicas após o tratamento com células CAR-T anti-CD19, limitando as taxas de sobrevivência livre e de progressão da doença (24). Neste contexto, o desenvolvimento de células CAR-T direcionadas a antígenos alternativos surge como uma opção futura no tratamento com células CAR-T. Vários novos antígenos CAR-T investigados em ensaios pré-clínicos para o LCM e outras neoplasias linfóides estão resumidos na Tabela 4.

Outra estratégia para superar esta limitação envolve a produção de células CAR-T direcionadas a vários antígenos presentes nas células malignas. Para este propósito, foram desenvolvidas células CAR-T bi-específicas que expressam dois domínios de reconhecimento de antígenos diferentes. Por exemplo, um tratamento com células CAR-T bi-específicas foi concebido para direcionar os antígenos CD19 e CD22 para o tratamento do LNH de células B. Além disso, as células CAR-T *tandem*, que consiste em células CAR-T que expressam dois CARs separados, cada um direcionado a um antígeno diferente, tem sido explorada como outra estratégia promissora (24).

As células CAR-T autólogas apresentam diversas desvantagens, incluindo custos elevados, processo de fabricação complexo e um longo tempo de produção, que frequentemente estende-se por várias semanas, tornando alguns doentes inelegíveis devido à progressão da doença. As células CAR-T alogénicas, prontas a usar, utilizam células T de doadores saudáveis e surgem como uma estratégia promissora para mitigar essas limitações. Porém, esta abordagem também enfrenta desafios, nomeadamente o risco de reações enxerto-vs-hospedeiro (30).

Tabela 4. Estudos pré-clínicos com antígenos CAR-T alternativos para o LCM;

Antígeno CAR-T	Função	Estudo pré-clínico	Referência
BAFF	Sobrevivência, desenvolvimento e função dos linfócitos B	<i>A BAFF ligand-based CAR-T cell targeting three receptors and multiple B cell cancers</i>	(40)
BCMA	Diferenciação e sobrevivência dos linfócitos B	<i>CAR T Cells with Enhanced Sensitivity to B Cell Maturation Antigen for the Targeting of B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Multiple Myeloma</i>	(41)
Cadeia leve λ	Imunoglobulina associada a expressão monoclonal no LCM	<i>CAR T cells Targeting Human Immunoglobulin Light Chains Eradicate Mature B-cell Malignancies While Sparing a Subset of Normal B Cells</i>	(42)
CD38	Regula a aderência e migração celular, produção de metabólitos de nucleosídeos	<i>Expanding anti-CD38 immunotherapy for lymphoid malignancies</i>	(43)
CD74	MHC de classe II e recetor do MIF	<i>A novel CAR-T cell product targeting CD74 is an effective therapeutic approach in preclinical mantle cell lymphoma models</i>	(44)
CD79b	Promoção da sobrevivência dos linfócitos B	<i>Chimeric Antigen Receptor T Cells Targeting CD79b Show Efficacy in Lymphoma with or without Cotargeting CD19</i>	(45)

Legenda: LCM, Linfoma de células do manto; BCMA, Antígeno de maturação de células B; BAFF, Fator ativador de células B; MIF, macrophage migration inhibitory factor; MHC, Complexo Major de Histocompatibilidade;

CONCLUSÃO

No âmbito do tratamento com Brexucabtagene autoleucel, os ensaios clínicos, como o ZUMA-2, demonstraram altas taxas de resposta global e remissão completa em doentes com LCM R/R. A análise de seguimento de três anos do ZUMA-2 reiterou as respostas duradouras e taxas de sobrevivência favoráveis. Além disso, estudos com evidência no mundo real, como o *US Lymphoma CAR T Consortium* e o Estudo multicêntrico Europeu, reforçam a eficácia do Brexu-cel num contexto mais amplo, incluindo doentes não elegíveis para ensaios clínicos. O tratamento com Lisocabtagene maraleucel, outro produto CAR-T anti-CD19, também apresentou resultados promissores no ensaio clínico TRANSCEND NHL001, inclusive em doentes de alto risco.

O tratamento CAR-T apresenta efeitos adversos potencialmente fatais, como a síndrome de libertação de citocinas e a síndrome neurotóxica associada a células imunoefetoras, que devem ser prontamente e adequadamente tratados por profissionais de saúde especializados. O Liso-cel evidenciou uma baixa incidência da SLC de grau ≥ 3 , eventos neurológicos e infeções, configurando-se como uma alternativa com um perfil de segurança mais favorável. Obstáculos logísticos, como a necessidade de tratamento em centros especializados e desafios financeiros, devido aos custos elevados associados ao tratamento CAR-T, também representam barreiras significativas. Apesar disso, estudos de custo-eficácia indicam que o tratamento CAR-T oferece benefícios significativos em termos de sobrevivência e qualidade de vida para doentes com LCM R/R.

Assim como na maioria dos tratamentos oncológicos, há a possibilidade de recorrência da doença após o tratamento com Brexucabtagene autoleucel. Contudo, existe um aumento da compreensão dos mecanismos subjacentes à resistência. Particularmente, estratégias co-direcionadas ao TIGIT e/ou ROR1 emergem como abordagens potenciais capazes de mitigar a recidiva pós-tratamento com Brexucabtagene autoleucel, contribuindo assim para a promoção da sobrevivência livre de progressão a longo prazo.

Estudos apontam para a melhor eficácia das células CAR-T anti-CD19 na presença de Ibrutinib em células de LCM, tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Adicionalmente, a combinação de inibidores de BCL-2 com o tratamento de células CAR-T revela resultados promissores em estudos pré-clínicos, indicando um potencial aumento do efeito antitumoral das células CAR-T mediante a pré-sensibilização das células malignas com Venetoclax. Contudo, é necessário realizar mais estudos para determinar

a sequência e a combinação mais eficaz destes agentes em conjunto com células CAR-T em casos de LCM R/R.

O desenvolvimento de células CAR-T direcionadas a antígenos alternativos, células bi-específicas e células CAR-T *tandem*, bem como a exploração de células CAR-T alogénicas, emergem como opções futuras promissoras para superar as limitações presentes no tratamento com células CAR-T.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jain P, Wang ML. Mantle cell lymphoma in 2022-A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *Am J Hematol.* 2022;97(5):638-56.
2. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(11):1118-31.
3. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood.* 2016;127(12):1559-63.
4. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, Ahmed M, Ghorab A, Zhang L, et al. Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. *Br J Haematol.* 2018;183(4):578-87.
5. Silkenstedt E, Dreyling M. Mantle cell lymphoma-Update on molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Hematol Oncol.* 2023;41 Suppl 1:36-42.
6. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439-48.
7. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531-44.
8. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):91-103.
9. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384(8):705-16.
10. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1331-42.

11. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.
12. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-48.
13. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008;111(2):558-65.
14. Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(11):1218-30.
15. Lindner SE, Johnson SM, Brown CE, Wang LD. Chimeric antigen receptor signaling: Functional consequences and design implications. *Sci Adv.* 2020;6(21):eaaz3223.
16. De Marco RC, Monzo HJ, Ojala PM. CAR T Cell Therapy: A Versatile Living Drug. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7).
17. Bellino S, La Salvia A, Cometa MF, Botta R. Cell-based medicinal products approved in the European Union: current evidence and perspectives. *Front Pharmacol.* 2023;14:1200808.
18. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, Kamdar M, Lunning M, Hirayama AV, et al. Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL): Primary Analysis of the MCL Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. *J Clin Oncol.* 2023:101200jco2302214.
19. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):555-67.
20. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, et al. Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2023:1-12.
21. Wang Y, Jain P, Locke FL, Maurer MJ, Frank MJ, Munoz JL, et al. Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in

Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2023;41(14):2594-606.

22. Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, van Doesum JA, Chiappella A, Bonifazi F, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(12):3606-10.

23. Jain P, Nastoupil L, Westin J, Lee HJ, Navsaria L, Steiner RE, et al. Outcomes and management of patients with mantle cell lymphoma after progression on brexucabtagene autoleucel therapy. *Br J Haematol.* 2021;192(2):e38-e42.

24. Al-Juhaishi T, Ahmed S. Selecting the Optimal CAR-T for the Treatment of B-Cell Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2021;16(1):32-9.

25. Jiang VC, Hao D, Jain P, Li Y, Cai Q, Yao Y, et al. TIGIT is the central player in T-cell suppression associated with CAR T-cell relapse in mantle cell lymphoma. *Mol Cancer.* 2022;21(1):185.

26. Jiang VC, Liu Y, Jordan A, McIntosh J, Li Y, Che Y, et al. The antibody drug conjugate VLS-101 targeting ROR1 is effective in CAR T-resistant mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 14. England: © 2021. The Author(s). 2021. p. 132.

27. Shaikh S, Shaikh H. CART Cell Therapy Toxicity. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

28. Park JH, Nath K, Devlin SM, Sauter CS, Palomba ML, Shah G, et al. CD19 CAR T-cell therapy and prophylactic anakinra in relapsed or refractory lymphoma: phase 2 trial interim results. *Nat Med.* 2023.

29. Rejeski K, Wang Y, Albanyan O, Munoz J, Sesques P, Iacoboni G, et al. The CAR-HEMATOTOX score identifies patients at high risk for hematological toxicity, infectious complications, and poor treatment outcomes following brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory MCL. *Am J Hematol.* 2023;98(11):1699-710.

30. Gajra A, Zalenski A, Sannareddy A, Jeune-Smith Y, Kapinos K, Kansagra A. Barriers to Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies in Clinical Practice. *Pharmaceut Med.* 2022;36(3):163-71.

31. Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M, Kersten MJ, Einsele H, Jaeger U, et al. Health Economic Aspects of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies for Hematological Cancers: Present and Future. *Hemasphere.* 2021;5(2):e524.

32. Simons CL, Malone D, Wang M, Maglinte GA, Inocencio T, Wade SW, et al. Cost-effectiveness for KTE-X19 CAR T therapy for adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the United States. *J Med Econ*. 2021;24(1):421-31.
33. Ball G, Lemieux C, Cameron D, Seftel MD. Cost-Effectiveness of Brexucabtagene Autoleucel versus Best Supportive Care for the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma following Treatment with a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Canada. *Curr Oncol*. 2022;29(3):2021-45.
34. Petersohn S, Salles G, Wang M, Wu J, Wade SW, Simons CL, et al. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. *J Med Econ*. 2022;25(1):730-40.
35. Marchetti M, Visco C. Cost-Effectiveness of brexucabtagene autoleucel for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(8):1442-50.
36. Ruella M, Kenderian SS, Shestova O, Fraietta JA, Qayyum S, Zhang Q, et al. The Addition of the BTK Inhibitor Ibrutinib to Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART19) Improves Responses against Mantle Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(11):2684-96.
37. Liu M, Deng H, Mu J, Li Q, Pu Y, Jiang Y, et al. Ibrutinib improves the efficacy of anti-CD19-CAR T-cell therapy in patients with refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci*. 2021;112(7):2642-51.
38. Yang M, Wang L, Ni M, Neuber B, Wang S, Gong W, et al. Pre-sensitization of Malignant B Cells Through Venetoclax Significantly Improves the Cytotoxic Efficacy of CD19.CAR-T Cells. *Front Immunol*. 2020;11:608167.
39. Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, Ulrickson ML, Thieblemont C, Oluwole OO, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med*. 2022;28(4):735-42.
40. Wong DP, Roy NK, Zhang K, Anukanth A, Asthana A, Shirkey-Son NJ, et al. A BAFF ligand-based CAR-T cell targeting three receptors and multiple B cell cancers. *Nat Commun*. 2022;13(1):217.
41. Bluhm J, Kieback E, Marino SF, Oden F, Westermann J, Chmielewski M, et al. CAR T Cells with Enhanced Sensitivity to B Cell Maturation Antigen for the Targeting of B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Multiple Myeloma. *Mol Ther*. 2018;26(8):1906-20.

42. Ranganathan R, Shou P, Ahn S, Sun C, West J, Savoldo B, et al. CAR T cells Targeting Human Immunoglobulin Light Chains Eradicate Mature B-cell Malignancies While Sparing a Subset of Normal B Cells. *Clin Cancer Res.* 2021;27(21):5951-60.
43. Wang X, Yu X, Li W, Neeli P, Liu M, Li L, et al. Expanding anti-CD38 immunotherapy for lymphoid malignancies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41(1):210.
44. Chan WK, Williams J, Sorathia K, Pray B, Abusaleh K, Bian Z, et al. A novel CAR-T cell product targeting CD74 is an effective therapeutic approach in preclinical mantle cell lymphoma models. *Exp Hematol Oncol.* 2023;12(1):79.
45. Ormhøj M, Scarfò I, Cabral ML, Bailey SR, Lorrey SJ, Bouffard AA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells Targeting CD79b Show Efficacy in Lymphoma with or without Cotargeting CD19. *Clin Cancer Res.* 2019;25(23):7046-57.

